

ГЕНЫ «ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ» И МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

В. С. Баранов

НИИ акушерства и гинекологии им Д. О. Отта РАМН

«Environmental» genes and multifactorial diseases

V. S. Baranov

Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology

Polymorphisms of genes predisposing to atherosclerosis, heart ischemia, osteoporosis, endometriosis, and some malignant tumors are briefly outlined. Special emphasis is given to so called «environmental genes» responsible for detoxification of different xenobiotics including industrial pollution, pesticides and drugs. Benefits and obvious pitfalls of predisposing genes screening in a view of still non-resolved complex ethical, social and medical problems on the way to sophisticated preventive biomedicine of the forthcoming XXI century are considered.

Наряду с решающими успехами Международной программы «Геном человека», направленной на секвенирование и идентификацию всех генов человека, которую предполагается завершить к 2005 г. [1], все большее внимание исследователей привлекает и проблема разнообразия генома человека, т. е. генетического полиморфизма. Научное и прикладное значение этого сравнительно нового направления нашло свое отражение в двух недавно сформированных самостоятельных Международных проектах — «Разнообразие генома человека» (Human Genome Diversity Project), возглавляемом известным американским специалистом по генетике человека Л. Ковалли-Сфорса [2] и «Внешняя среда и геном человека» (Environmental Genome Project), созданным в США по инициативе директора Национального института по гигиене окружающей среды К. Олденом [3]. При этом, согласно первому проекту, исследования геномного полиморфизма нацелены главным образом на решение фундаментальных научных проблем, связанных с происхождением человека, возникновением рас, этногенезом, антропологией, исторической лингвистикой и др. Работы по генетической эпидемиологии носят преимущественно прикладной характер и касаются выяснения генетических (геномных) основ чувствительности или устойчивости человека к различным, в том числе и мультифакториальным заболеваниям (атеросклероз, ишемия сердца, различные опухоли, диабет и др.). Особое внимание при этом обращается на исследования популяционных частот аллельных вариантов генов «предрасположенности», в особенности так называемых генов «внешней среды», обеспечивающих детоксикацию ксенобиотиков, в том числе промышленных и сельскохозяйственных ядов, лекарств. В настоящее время идентифицировано более 200 генов «предрасположенности», многие из которых уже включены в эти исследования [3].

В действительности гены «предрасположенности» представляют собой на современном уровне наших знаний достаточно полиморфную группу генов «общих функций», или

генов «домашнего хозяйства», которые условно могут быть подразделены на гены «внешней среды» (environmental genes), онкогены и гены-«триггеры» мультифакториальных заболеваний. Некоторые из таких генов, их мутации, популяционные частоты «ослабленных» аллельных вариантов и мультифакториальные заболевания, к которым они предрасполагают, приведены в таблице.

Гены «предрасположенности» к мультифакториальным болезням

Ген	Мутация/ полиморфизм	Первичный дефект	Частота в популяции	Заболевание
<i>MTHFR</i>	677C-T(A-V)	Гомоцистеинемия	5% M/M 57% M/+	ДЗНТ КБС
<i>VDR</i>	EXON 9 T-C(I-I)	Уменьшение mRNA	16% B/B	Атеросклероз Пре- и постменопаузный остеопороз
<i>ACE</i>	del 287 bp Alu intr 16	Повышение активности фермента	30%	Инфаркт миокарда
<i>Apo E</i>	E2,E3,E4 15% T-C Cod.112:158 del		15% E2/E2	Атеросклероз
<i>GSTM1</i>		Нарушение фазы II детоксикации	40% 0/0	Рак легких Хронический бронхит Эндометриоз
<i>NAT-2</i>	миссенс мутации	Нарушение II фазы детоксикации из-за уменьшения количества белка или его быстрого распада	50%	Рак легких, мочевого пузыря, молочной железы, толстого кишечника
<i>mEPHX</i>	exon 3 T-C Tyr.-Hist.	Нарушение фазы I детоксикации	6%	Хроническая обструкционная пневмония, эмфизема легких
<i>P4501A1</i> (<i>CYP1A1</i>)	exon 7 A-G	То же	7% 27%	Рак легких
<i>CCR-5</i>	del32bp	Отсутствие хемокинового рецептора лимфоцитов	26% del/+ 1,7% del/del	(Устойчивость к СПИДу)

Ниже приведены основные результаты изучения аллельного полиморфизма ряда генов «предрасположенности» в отечественных популяциях и у больных мультифакториальными (эндометриоз), моногенными (муковисцидоз) и инфекционными (СПИД) заболеваниями, полученные в нашей лаборатории.

Эндометриоз — одно из наиболее сложных мультифакториальных заболеваний. встречающееся по обобщенным мировым данным почти у 10% женщин белой расы [4]. Заболевание обусловлено патологической инвазией и опухолеподобными разрастаниями эндометрия вне полости матки, сопровождается тяжелыми кровотечениями, выраженным болевым синдромом и бесплодием [5]. Этиология и патогенез эндометриоза до настоящего времени остаются загадочными. На современном этапе исследований его рассматривают как заболевание с выраженной генетической предрасположенностью, провоцируемое действием неблагоприятных внешних факторов [6]. В экспериментах на обезьянах удалось получить модель эндометриоза введением субтоксических доз сельскохозяйственного яда диоксина, что стимулировало нас исследовать аллельный полиморфизм некоторых генов «внешней среды» в популяции Северо-Западного региона России и у больных эндометриозом.

Напомним, что детоксикация всех ксенобиотиков, поступающих в организм, происходит в два этапа. На первом (I фаза детоксикации) цитохромы P450, микросомальные эпоксигидролазы связывают ксенобиотики с образованием генотоксических промежуточных

электрофильных метаболитов, тогда как на втором (II фаза детоксикации) — с помощью глутатионтрансферазы, N-ацетилтрансферазы, UDF-глюкоронсульфотрансферазы происходит превращение промежуточных электрофильных метаболитов в водорастворимые нетоксические производные с последующим выведением из организма.

В совместных исследованиях с группой французских авторов Овернского университета (Клермонт-Ферранд) установлено, что популяционные частоты аллелей генов *P450A1* и *mEPOX* у больных и в популяциях России и Франции не отличались. Вместе с тем частота нулевого аллеля гена глутатион-S-трансферазы (*GSTM10/0*-делеция в гене с отсутствием генопродукта) обнаружена почти у 80% больных эндометриозом во Франции и у 56% в России при 42% данного аллеля в популяциях обеих стран [7, 8]. Медленная форма N-ацетилтрансферазы у больных эндометриозом также встречалась заметно чаще в обеих популяциях (60 и 50% у больных и 39 и 41% у здоровых соответственно), однако эти различия были статистически недостоверны. Дальнейший анализ, однако, показал наличие достоверных отличий частот медленного аллеля *NAT-2* только у больных с легкой и средней формами эндометриоза, но не с тяжелой. Существенно, что больные с дефицитом глутатионтрансферазы *GSTM1* (*GSTM10/0*), равно как и гомозиготы по медленному аллелю *NAT2* (*S/S*) оказались рефрактерными к иммуномодулирующей терапии циклофероном, применение которой у других групп больных оказалось весьма эффективным.

Таким образом, наши исследования подтверждают роль неблагоприятных внешних факторов в этиологии эндометриоза. Более того, складывается впечатление, что наличие определенных аллелей генов *GSTM1* и *NAT-2* предрасполагает к возникновению этой патологии и может влиять на эффективность ее медикаментозного лечения. Следовательно, скрининг этих аллелей позволяет выявлять женщин, предрасположенных к эндометриозу, и прогнозировать тактику медикаментозной терапии этого заболевания. Принимая во внимание многочисленные литературные данные о вовлечении этих генов в возникновение ряда онкологических (рак молочной железы, рак легких, рак мочевого пузыря и др.) и неонкологических (хронический обструктивный бронхит) заболеваний [9–11], можно сказать, что популяционный скрининг аллельных вариантов генов *GSTM1* и *NAT-2* уже сегодня является предметом широкого обсуждения [12].

Муковисцидоз — самое распространенное тяжелое моногенное заболевание, обусловленное мутациями в гене трансмембранного хлорного канала эпителиальных клеток *CFTR*. Известно также, что тяжесть заболевания и его клинические формы зависят от типа мутаций и ДНК-полиморфизмов в самом гене и в какой-то мере определяются факторами модификации, интенсивный поиск которых проводится в настоящее время [13]. В качестве последних можно предполагать и гены «внешней среды», неблагоприятные аллели которых, как известно, могут предрасполагать к различным формам легочной патологии, являющейся основной и при муковисцидозе.

Исследование «нулевого» аллеля гена *GSTM1* (*GSTM10/0*) не позволило выявить таких различий у больных с преимущественно легочной формой муковисцидоза и в популяции. Однако частота очень медленной формы микросомальной эпоксигидролазы (наличие двух мутаций в гене *mEPXH*) у больных с легочной формой оказалась достоверно выше, чем в популяции или при других формах муковисцидоза (60, 40 и 37% соответственно) [14].

Таким образом, есть основания считать, что у больных муковисцидозом, имеющих очень медленный аллель *mEPHX*, нарушения функции легких возникают раньше и проявляются тяжелее, чем при нормальных аллелях этого гена. Следовательно, скринирование аллелей гена *mEPHX* у больных муковисцидозом можно использовать для прогнозирования клинического течения и разработки рациональной терапии муковисцидоза.

СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, вызываемого вирусом HIV, — одно из грозных инфекционных заболеваний современности, стремительный рост эпидемии которого стимулирует напряженный поиск защиты от этой «чумы» XX в. Известно, однако, что у части HIV-инфицированного населения заболевание развивается очень медленно, а отдельные индивидуумы обнаруживают к нему выраженную резистентность. Установлено также, что эти различия обусловлены мутацией (делецией 32 пар нуклеотидов) в гене *CCR-5*, мембранный белковый продукт которого является корецептором макрофаг-тропных штаммов вируса HIV. Его отсутствие существенно затрудняет (у гетерозигот) или делает невозможным (у гомозигот) проникновение патогенного вируса в эти клетки. Нами изучена частота нулевого аллеля в различных популяциях России и стран СНГ [15]. Установлено, что «нулевой» аллель *CCR-5* встречается почти у 25% населения России и Татарстана, снижаясь до 15% у узбеков, 10% и менее — у казахов, азербайджанцев, уйгурцев и тувинцев. Данный аллель крайне редко встречается у грузин, т. е. в случае массового распространения вируса HIV именно эта популяция может оказаться генетически наименее адаптированной к инфекции СПИД.

Таким образом, скринирование «нулевого» аллеля гена *CCR-5* имеет принципиально важное значение для выяснения межпопуляционных различий чувствительности к предполагаемой пандемии СПИДа. Более того, уже сейчас такие тесты важны для рационального подбора медицинских кадров и обслуживающего персонала в больницах для лечения больных СПИДом.

Приведенные результаты свидетельствуют о большом медицинском и социальном значении тестирования аллелей генов «предрасположенности», по крайней мере, в случае трех различных заболеваний разной этиологии — мультифакториальной, генной и инфекционной. Нет сомнений в том, что при достаточно высоком уровне медицинского обслуживания выявление лиц с наследственной предрасположенностью к той или иной патологии может иметь важное значение для профилактики, лечения и прогноза течения таких заболеваний. Напомню, однако, что таких генов в настоящее время известно более 200 [3]. Причем уже сегодня известны гены «предрасположенности» к остеопорозу (*VDR-3*), дефектам зарощения нервной трубки, коронарной болезни сердца и атеросклерозу (*MTHFR*), инфаркту миокарда (*ACE*), атеросклерозу (*ApoE*), аденоме и раку простаты (*AR*), диабету (*IDDM-1-5*) и многие другие. Известны также многие онкогены (*Ras*, *Mic*) и антионкогены (*p53*), мутации которых с большой вероятностью ведут к различным опухолям. Уже идентифицированы многие гены, мутации которых не только предрасполагают, но и с большой вероятностью приводят к серьезным заболеваниям (*BRCA1*, *BRCA2* — рак молочной железы, *PS-1*, *PS-2* — болезнь Альцгеймера и др.). Быстро увеличивается список наследственных заболеваний с поздней манифестацией, для которых вполне реальна ранняя досимптоматическая диагностика в любом возрасте (хорея Гентингтона, другие нейродегенеративные заболевания, рак толстой кишки, щитовидной железы и др.). Наконец, стала вполне реальной и быстро совершенствуется диагностика гетерозиготного носительства наиболее частых, смертельных наследственных болезней в семьях высокого риска (муковисцидоз, миодистрофия Дюшенна, фенилкетонурия, синдром Мартина–Белла, гемофилия, спинальная мышечная атрофия, адреногенитальный синдром и др.). Уместно напомнить, что все эти и многие другие тяжелые наследственные болезни с успехом диагностируются еще пренатально, что позволяет предотвратить рождение больных индивидуумов.

Итак, важнейшим результатом исследований генома человека является не только идентификация генов, мутации которых являются непосредственной причиной многих наследственных болезней, но и выяснение генетической природы факторов, оказывающих существенное влияние на выраженность патологического процесса, предрасполагающих к тем или иным тяжелым мультифакториальным заболеваниям. Вполне реальными уже сегодня представляются не только пренатальная диагностика наследственных болезней, но и их досимптоматическая диагностика. Важным разделом медико-генетической службы стало выяснение гетерозиготного носительства мутаций в семьях высокого риска. Все чаще поднимается вопрос о целесообразности тестирования и даже массового скринирования генов «предрасположенности». Если добавить к этому, что проблема генетической идентификации личности методами геномной дактилоскопии уже решена и данный подход уже широко используется не только в криминалистике, но и в других социальных сферах, то вполне закономерно уже сегодня ставить вопрос о целесообразности разработки и путей внедрения в жизнь своеобразного генетического паспорта (индивидуальной базы данных) для каждого человека. Возможный и пока только схематический вариант такого паспорта приведен ниже:

Совершенно секретно

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

рядового Жителя Земли 2007/г.

Идентификационный номер: 4512713193748

Национальность

КАРИОТИП 2n=46,XX Транслокации — Инверсии inv(9) Др.особенности —	СКРИНИНГ ГЕНОВ «ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ»: A. ГЕНЫ «ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ» CYP2D6 CYP1A1 -Pe/Pe mEPHX/S NAT-2 S/R GSTM1- O/O B. ОНКОГЕНЫ p53 Ras Другие онкогены C. ГЕНЫ-«ТРИГГЕРЫ» (ПРОВОКАТОРЫ) МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ Остеопороз VDR-3 — T/T ; Атеросклероз MTHFR — 677 C-T/+ ApoE — E2/E4 Дефекты нервной трубки MTHFR - 833 T-C -/+ Инфаркт миокарда ACE - 287bp- Ins/Del Рак простаты AR — Инсулинозависимый диабет: IDDM 1 - HLA- DR3/DR4 IDDM2; IDDM-3; IDDM-4 Чувствительность к СПИДУ 32dc/CCR5/+
СЕМЕЙНЫЙ РИСК по муковисцидозу F508/+	
ДОСИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА Нейродегенеративные заболевания HD +/-; SCA 1 +/-; SCA -2 +/-; DRPLA +/-; AR +/-; MP-1 +/- Рак молочной железы BRCA-1 185delAG/+; BRCA-2 +/- Семейный Рак толстой кишки (FAP) APC +/- Болезнь Альцгеймера PS-1 +/- PS-2 +/- Другие болезни	
СКРИНИНГ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО НОСИТЕЛЬСТВА МУТАЦИЙ: MDD-дистрофии +/- HA-FVM +/- PKU- PAH +/- AGS- CYP21B +/- SMA-SMN +/- NAIP +/-	ГЕНОМНАЯ ДАКТИЛОСКОПИЯ vWf -4/5; ApoB -12/7; AR-13/19 HPRT -3/7; STRX1 4/8; HLA

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВРАЧА-ГЕНЕТИКА: РОДИТЕЛЯМ СЕМЕЙНОМУ ДОКТОРУ СУБЪЕКТУ

*Особенности питания, воспитания, образования,
профориентации, занятия спортом и пр.*

Его анализ показывает, что уже сегодня каждый человек независимо от возраста (при необходимости даже в антенатальном периоде) может получить достаточно полную информацию об уникальных особенностях своего генома, в том числе об аллельном полиморфизме многих генов «предрасположенности» к мультифакториальным заболеваниям. Естественно предполагать, что при наличии такой индивидуальной базы данных, высококвалифицированном и своевременном медико-генетическом консультировании, вдумчивом семейном докторе, внимательных родителях и разумном индивидууме такой генетический паспорт мог бы сыграть важную положительную роль на всех этапах жизни человека. Своевременная коррекция питания, профорientации и пр. позволили бы избежать многих катастроф, способствовали бы профилактике многих недугов, обеспечили бы долгое творческое долголетие.

К сожалению, реальная ситуация значительно сложнее. Наличие такого генетического паспорта не только открывает новые горизонты для здравоохранения, но и порождает массу серьезных социальных и этических проблем, которые пока остаются без ответа.

— Какие институты здравоохранения и каким образом смогут обеспечить его эффективное использование?

— Кто реально будет иметь доступ к индивидуальной базе данных?

— Как будет обеспечена ее строгая конфиденциальность?

— В какой мере она может приниматься во внимание при вступлении в брак?

Эти и многие другие вопросы, связанные с генетическим паспортом и вообще с проблемой предсказуемого (predictive) генетического тестирования, все чаще становятся предметом широких дискуссий. Их анализ свидетельствует о том, что в целом человечество пока не готово к эффективному восприятию достижений современной генетики. Тем не менее, учитывая неотвратимость дальнейшего роста сведений о геноме человека, их проникновение во все области жизни и прежде всего в медицину есть все основания считать, что эти и многие другие вопросы со временем будут решены. Подготовка высококвалифицированных специалистов по медицинской генетике, свободно ориентирующихся в геноме человека, повышение уровня генетических знаний населения, разработка хорошо продуманных юридических правил и норм генетического тестирования — неперемennые условия для достижения такой цели. Уместно заметить в связи с этим, что проблема повышения уровня генетических знаний широких слоев населения актуальна не только в России, но и во всем мире. Европейским комитетом по биомедицинской этике еще в 1994 г. начат проект «Этика генетического скринирования — Eugoscreen», а в феврале 1997 г. открыт первый Международный генетический консультативный центр (Манчестер, Великобритания), в котором любой человек может получить квалифицированную консультацию по любой медико-генетической проблеме, в том числе по вопросам предиктивного тестирования [16].

В заключение любопытно отметить, что при закрытом голосовании о целесообразности генетического паспорта из 57 специалистов — участников школы по Экологической генетике в С.-Петербурге (1998), 47 дали положительный ответ, 3 — отрицательный и 7 — неопределенный. При этом, однако, большинство респондентов подчеркивали необходимость соблюдения строгой конфиденциальности и добровольности такой паспортизации. Следует, однако, учитывать, что таково было мнение специалистов-генетиков.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асеев М. В., Шауи А., Дин М., Баранов В. С. Популяционные особенности частот мутаций гена хемокинового рецептора CCR-5, определяющего чувствительность к вирусу СПИДа // Генетика. 1997. Т. 33, № 12. С. 1724–1726.
2. Баев А. А. Программа «Геном человека», ее возникновение, содержание и развитие // Итоги науки и техники. 1990. Геном Человека. Е1 ВИНТИ. С. 4–33.
3. Бакай М. А. Молекулярно-генетический анализ гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза у больных Санкт-Петербурга. Корреляция генотип–фенотип: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 1998. 18 с.
4. Баранов В. С., Гинтер Е. К. Генетические аспекты муковисцидоза // Муковисцидоз / Под ред. Н. И. Канранова, С. В. Рачинского. М., 1995. С. 8–24.
5. Железнов Б. И., Стрижаков А. Н. Генитальный эндометриоз. М., 1985. 240 с.
6. Ambrasone Ch. B., Freudenheim J. L., Saxon G. et al. Cigarette smoking, N-acetyltransferase-2 genetic polymorphisms and breast cancer risk // JAMA. 1996. Vol. 276. P. 1494–1501.
7. Baranova H., Bothorishvilli R., Canis M. et al. Glutathion-S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population // Mol. Hum. Reprod. 1997. № 3. P. 775–780.
8. Baranov V. S., Ivaschenko T. E., Bakay M. A. et al. Proportion of GSTM10/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases // Hum. Genet. 1996. Vol. 97. P. 516–520.
9. Baranova H., Perriot J., Albuissou E., Ivaschenko T. et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French Heavy smokers with various types of chronic bronchitis // Hum. Genet. 1997. Vol. 99. P. 822–826.
10. Brown P. O., Hartwell L. Genomics and Human diseases - variations on variation // Nature Genet. 1998. Vol. 18. P. 91–93.
11. Canis M., Lob F. H., Wattier A. et al. Endometriosis: Current understanding and management. Oxford, 1995. P. 168–181.
12. Corson S. L. Endometriosis: The Enigmatic Disease. EMIS. 1992. 257p.
13. Harding R. M., Sajantila A. Human genome diversity — a Project? // Nature Genet. 1998. Vol. 18. P. 307–308.
14. Meyer U., Zanger U. M. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism // Ann Rev. Pharmacol. 1997. Vol. 37. P. 269–286.
15. Nebert D. W. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? // Am. J. Hum. Genet. 1997. Vol. 60. P. 265–271.
16. Chadwick R. The Gene Shop celebrates its first birthday // Genome Digest. 1998. Vol. 5, № 1. P. 7.